

# DEFICIT ESTROGENICO Y ALTERACIONES LIPIDICAS EN LA MENOPAUSIA

**Prof. Dr. Néstor Siseles**



Profesor Consulto de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires y del Hospital de Clínicas (UBA) - Argentina

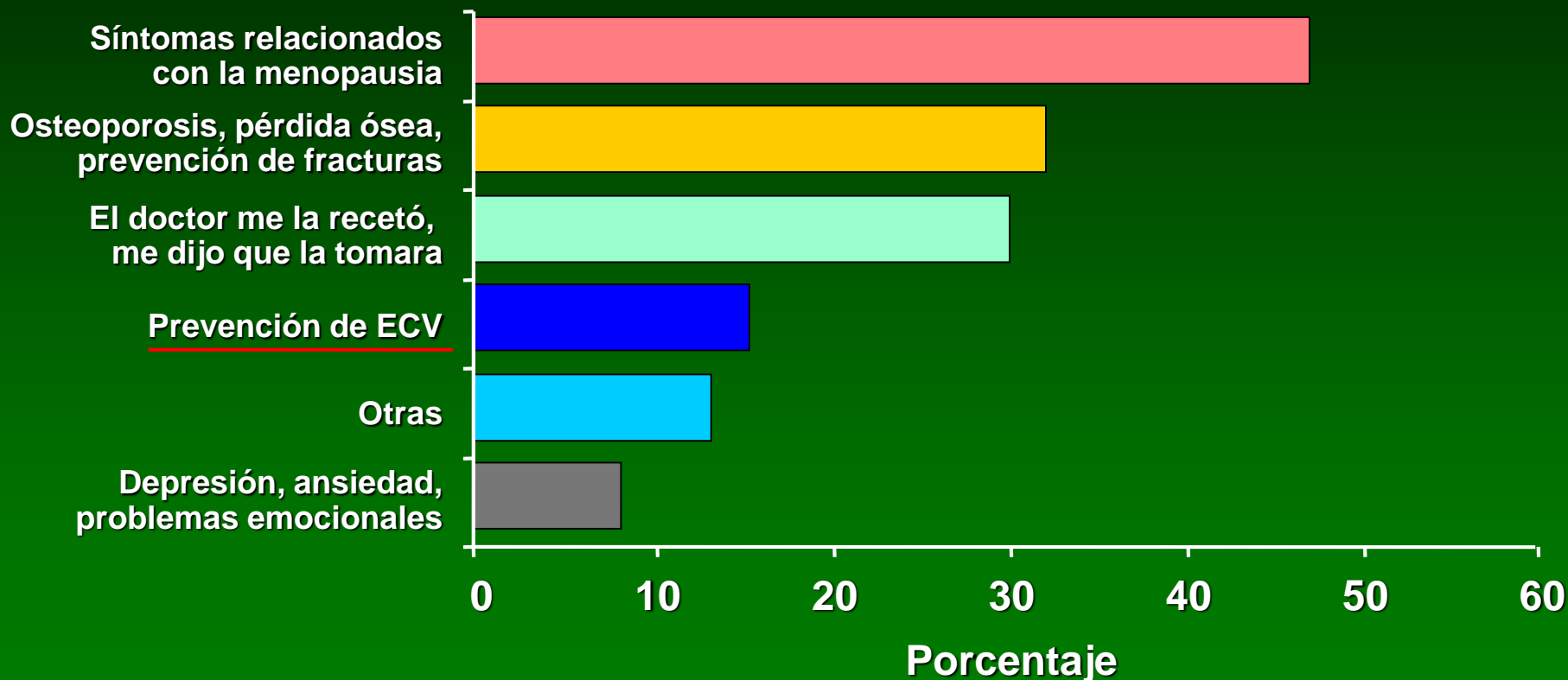
Presidente Honorario de la Federación Latino Americana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM)

Miembro del Comité Ejecutivo de la Internacional Society of Gynecological Endocrinology (ISGE)

Coordinador por el Cono Sur del Comité de Climaterio de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FLASOG)

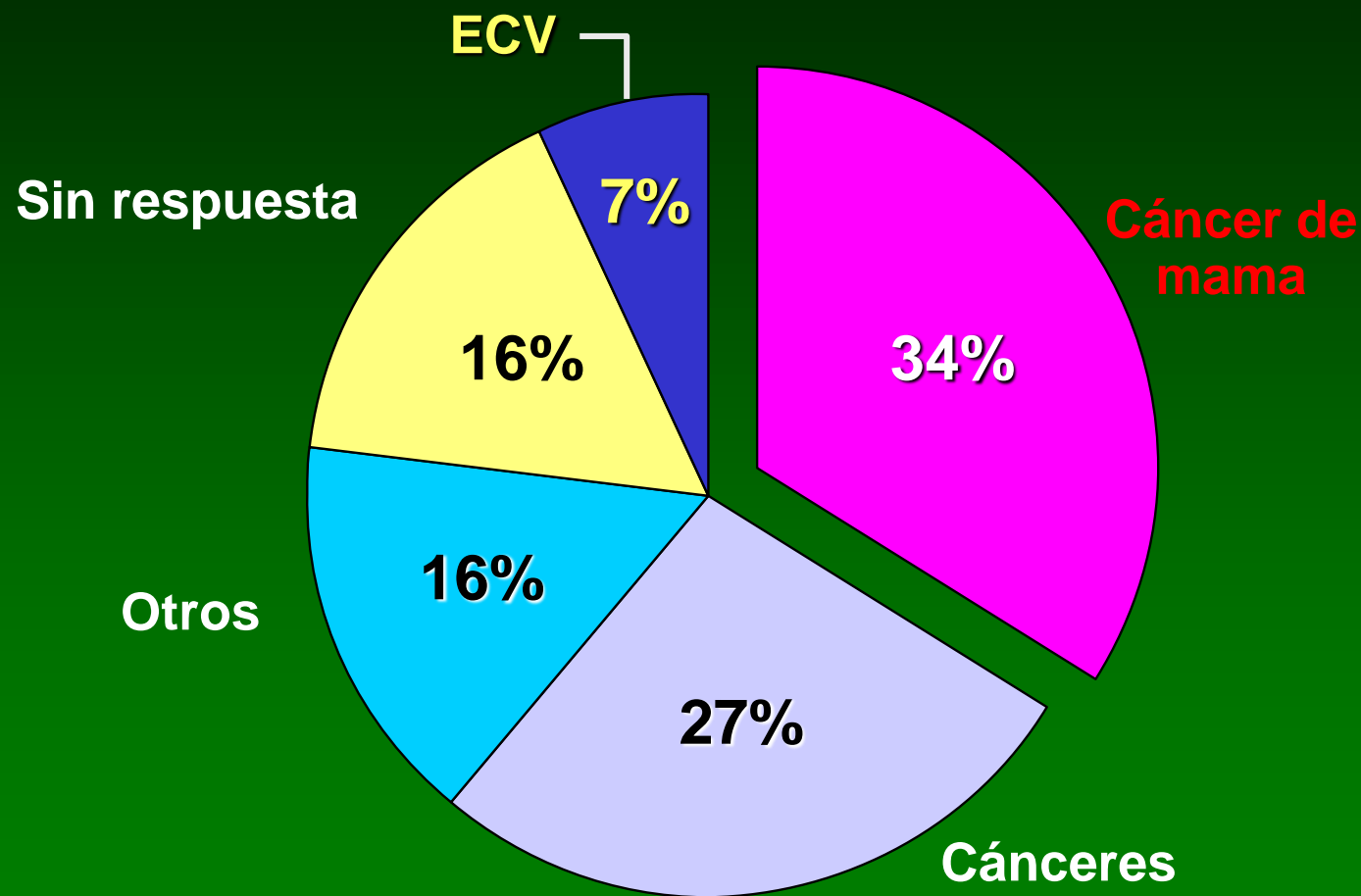


# Razones que las mujeres dieron para iniciar o continuar la THM antes del WHI



THM = Terapia Hormonal Menopáusica; WHI = Women's Health Initiative study.

# Percepción de la mujer sobre los problemas más relevantes de salud



# Causas reales de mortalidad en la mujer



\* % Mortalidad total en mujeres  $\geq$  65 años (1999)

# Prevención de la ECV

Los eventos CV pueden ser reducidos modificando los factores de riesgo.

- Cambios del estilo de vida
- Controlando:
  - *Hipertensión*
  - *Dislipidemia*
  - *Obesidad*
  - *Otros componentes del síndrome metabólico*

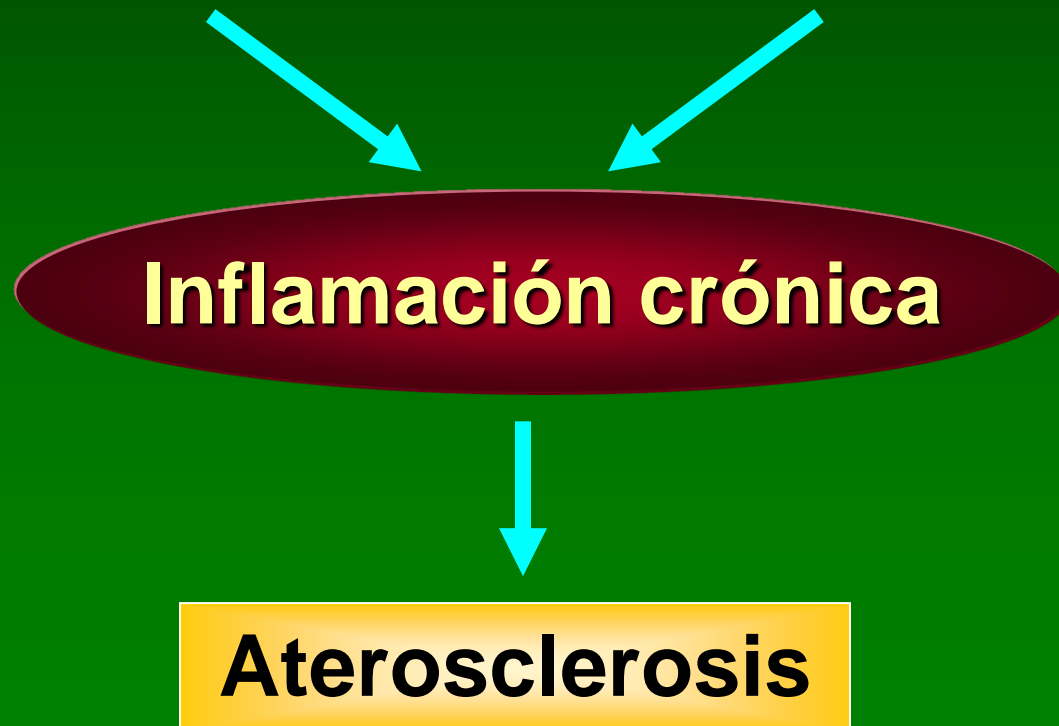
**En el manejo del riesgo CV en la mujer Mp, el ginecólogo y el cardiólogo deben trabajar en equipo.**

## Factores injuriantes

- Lipoproteínas modificadas
- Hipertensión
- Diabetes
- Hiperhomocisteinemia
- Infección
- Otros

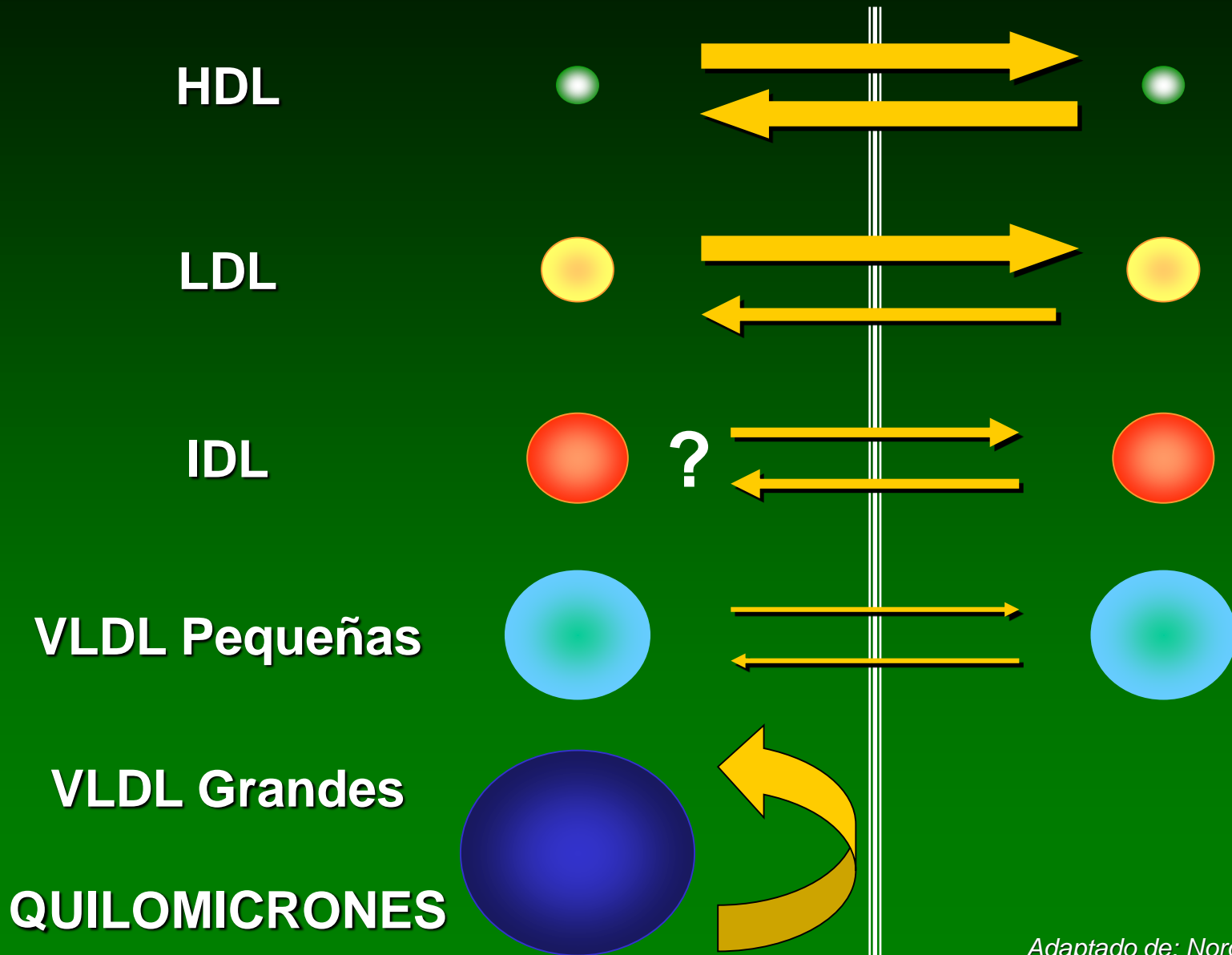
## Elementos celulares

- Monocitos/macrófagos
- Linfocitos
- Elementos celulares de pared arterial



# PLASMA

# PARED ARTERIAL

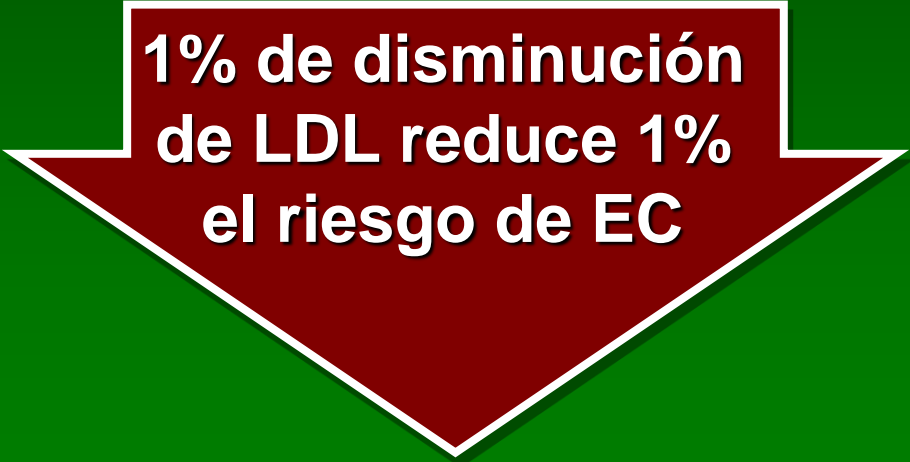


# HDL: acciones antiaterogénicas y ECV

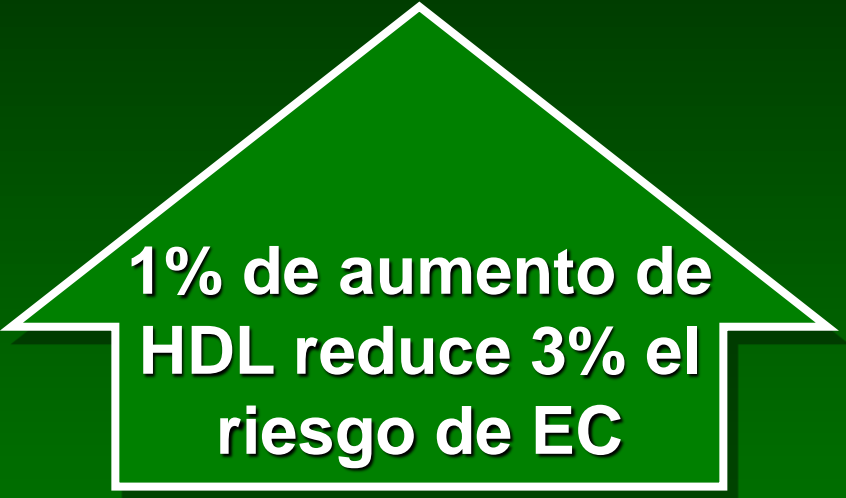
- Transporte Reverso del Colesterol
- Otros mecanismos:
  - Propiedades Antioxidantes (inhibe la oxidación de LDL)
  - Atenúa la expresión de moléculas de adhesión (disminuye el pasaje de monocitos al subendotelio)
  - Promueve la liberación de prostaciclina (favoreciendo la vasodilatación)



# Relación de los niveles de Colesterol con el riesgo de ECV



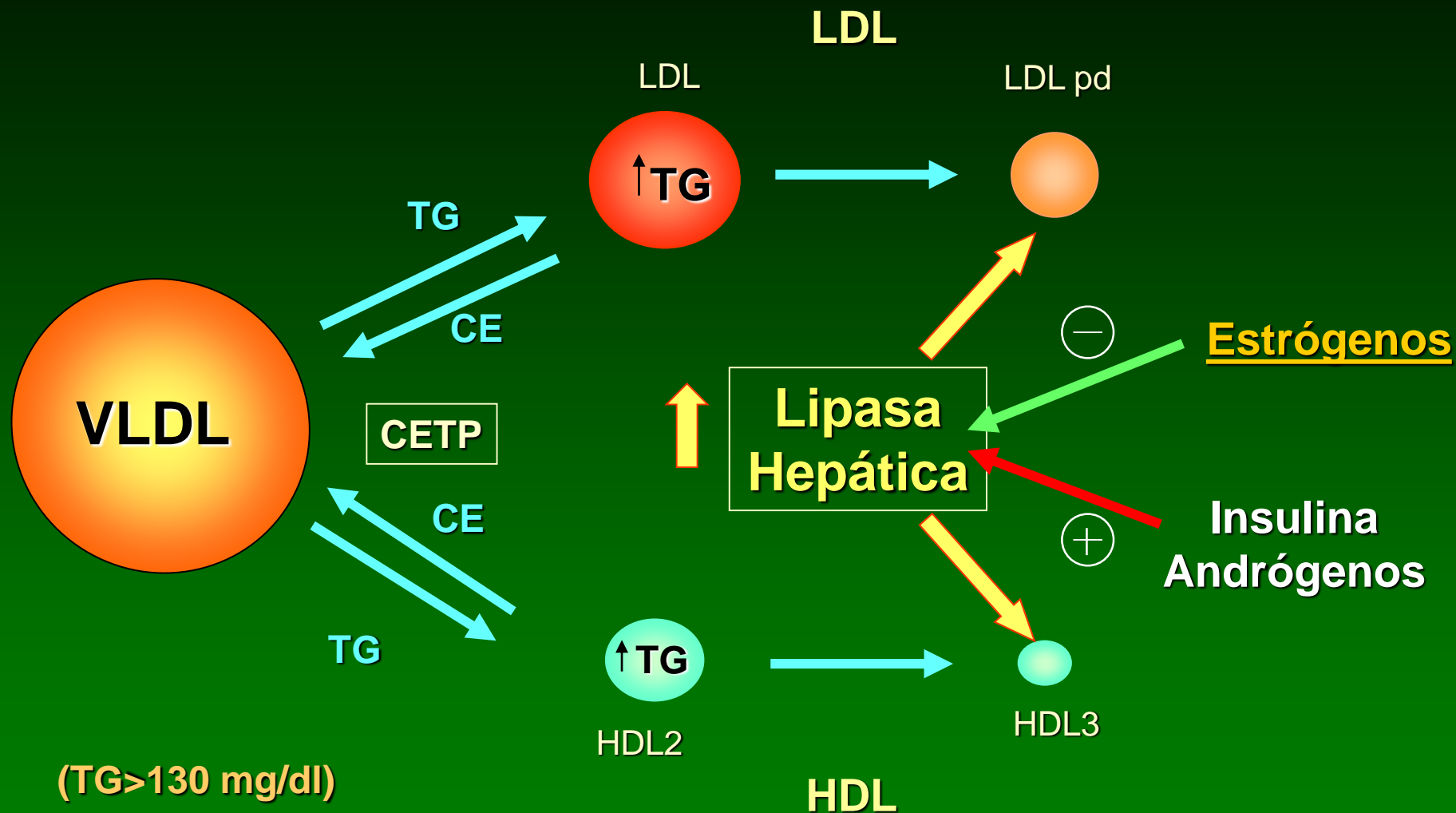
1% de disminución de LDL reduce 1% el riesgo de EC



1% de aumento de HDL reduce 3% el riesgo de EC

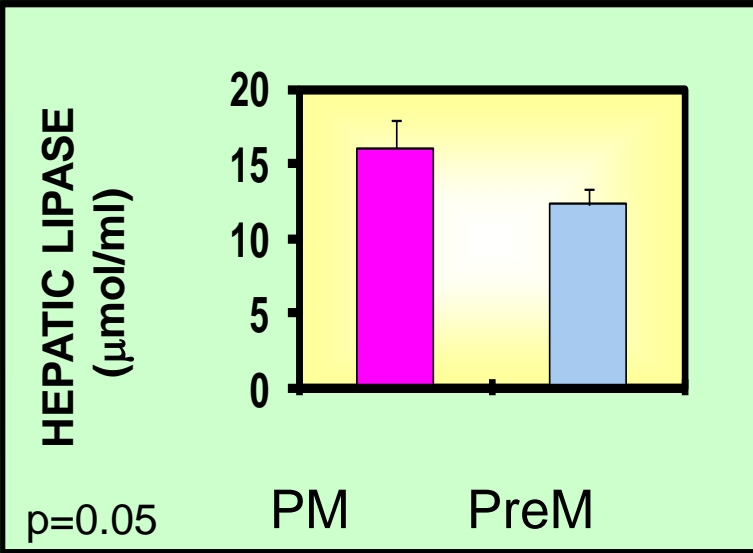
# Papel de los estrógenos sobre HDL

- ↑ Receptores B:E {
    - ↓ IDL
    - ↓ LDL
  - ↑ Apo A1
  - ↓ Lipasa hepática
  - Inhibición receptores SR-B1
- } ↑ HDL (HDL<sub>2</sub>)
- ↑ TG
  - ↑ Factores de coagulación

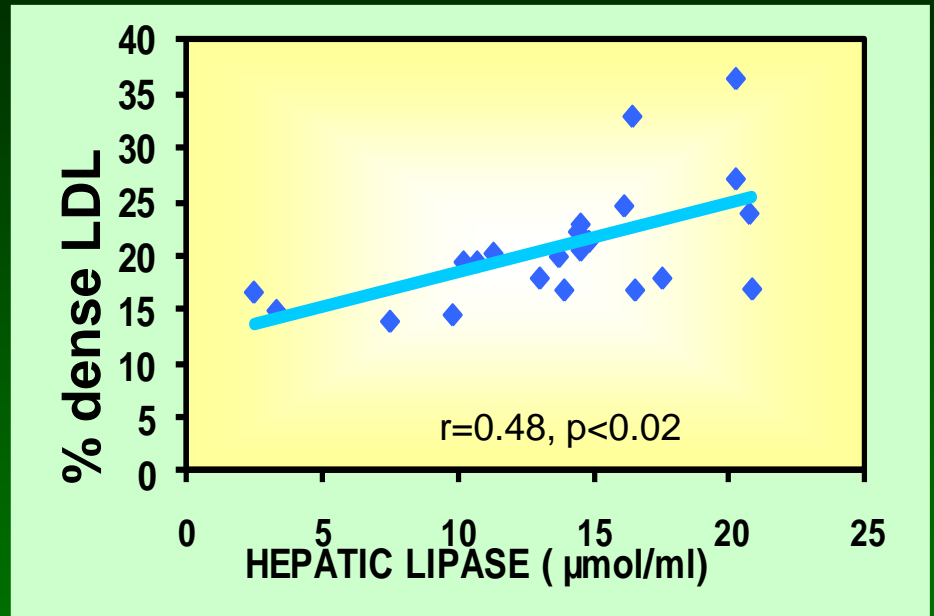


CE= col. esterificado  
 CETP= proteína transportadora de col. esterificado

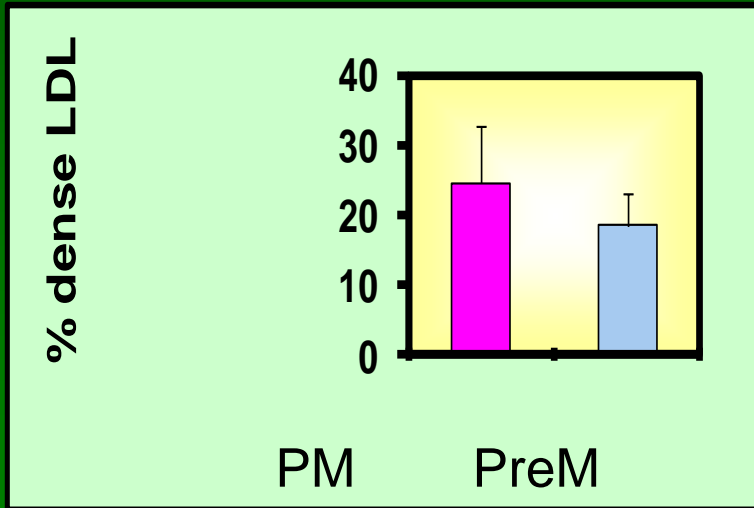
Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas  
 Universidad de Buenos Aires



Berg G, Siseles N, et al. Menopause 2010;8:51  
Lipids and Lipoproteins Lab. and Climacteric Section. UBA



Muzzio ML, et al. Clin Chim Acta 2007; 381:157-63  
Lipids and Lipoproteins Lab-UBA



Berg G, Siseles N et al. Nutr Metab Cardio Res 2010;14:73  
Lipids and Lipoproteins Lab- and Climacteric Section .UBA

# Estrógenos y el SCV

## Estrógenos

```
graph TD; A([Estrógenos]) --> B[Efectos indirectos]; A --> C[Efectos directos];
```

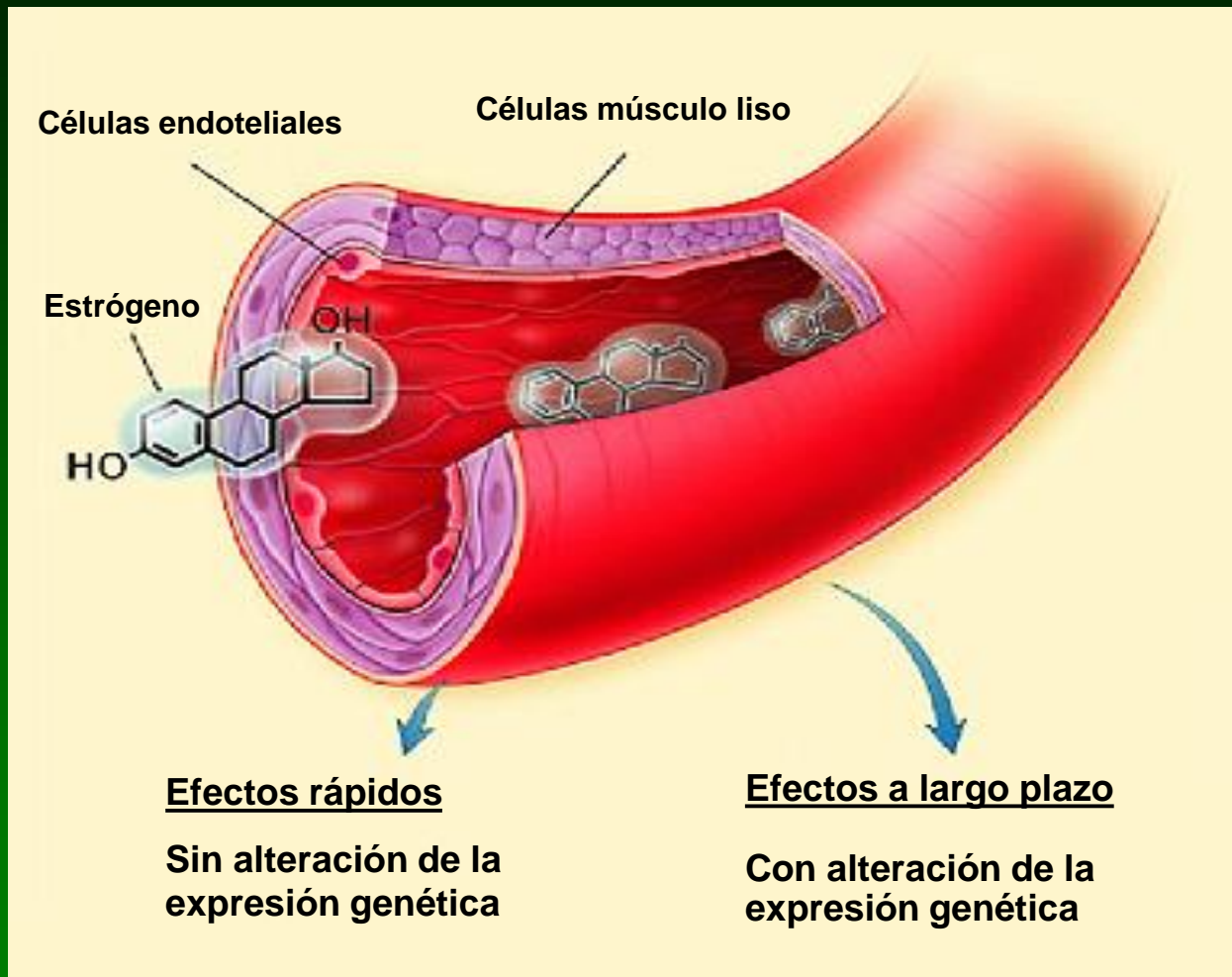
### Efectos indirectos

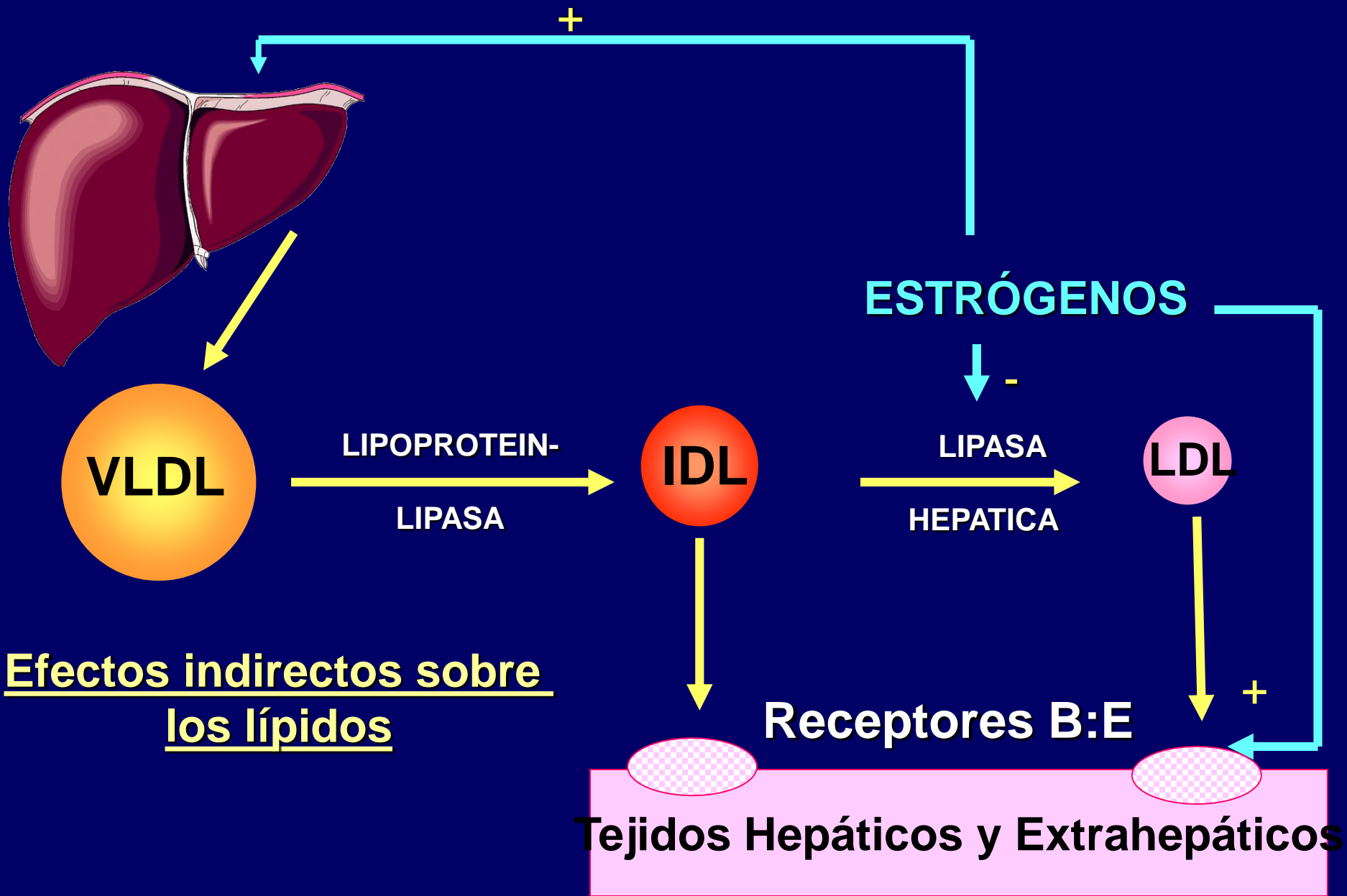
- Metabolismo lipídico
- Metabolismo de los carbohidratos
- Coagulación y fibrinólisis

### Efectos directos

- Células endoteliales
- Células del músculo liso vascular
- Plaquetas
- Monocitos
- Acción antioxidante
- Regulación del tono vascular

# Efectos directos del estrógeno sobre los vasos arteriales





Efectos indirectos sobre los lípidos

# **EFEECTO DE LA DISMINUCIÓN DE ESTRÓGENOS EN LA POSTMENOPAUSIA**

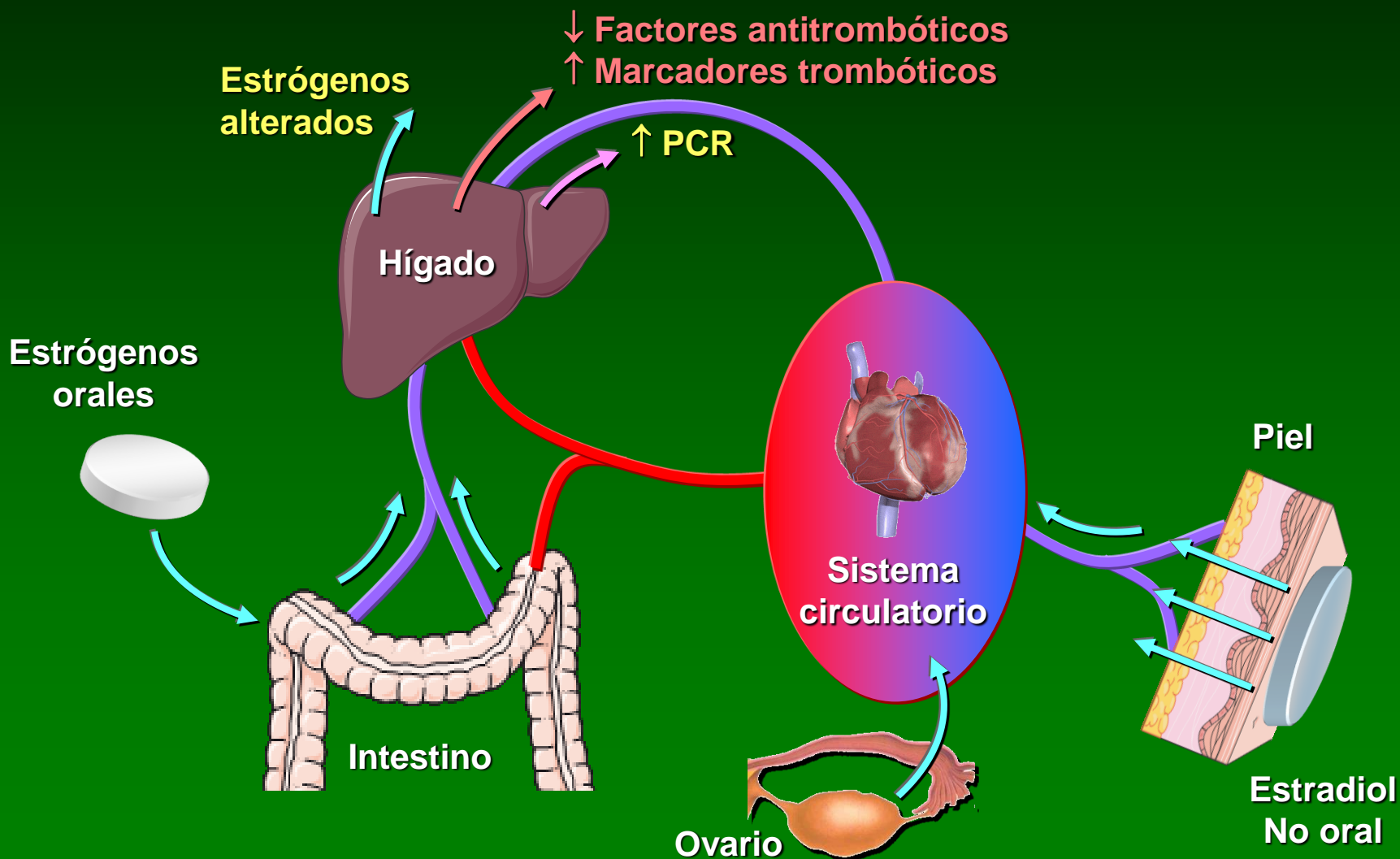
## **Metabolismo lipoproteico**

- **Disminución de la síntesis del receptor-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-LDL**
- **Aumento de la concentración plasmática de Col-IDL**
- **Aumento de la actividad de Lipasa Hepática**
- **No se observan grandes variaciones en el Col-HDL**



# Estrógenos orales

## Efectos primarios en el pasaje hepático



# Oral vs E<sub>2</sub> Parenteral

Oral

No oral

**Alta concentración**

Intestino, hígado

↑ Conversión → estrona

**Baja concentración**

(subcutáneo, intravaginal,  
percutáneo, transdermal)

**Niveles altos de estrona  
y estrona sulfato**

Estradiol : Estrona <1

**Niveles altos de  
estradiol**

Estradiol : Estrona >1

Baja

**Biodisponibilidad  
de Estradiol**

Alta

# **Efectos de la Terapia Hormonal de Reemplazo sobre el perfil de lípidos y lipoproteínas: oral vs dos sistemas de liberación transdérmica**

*Siseles N<sup>1</sup>, Berg G<sup>2</sup>, Gutiérrez P<sup>1</sup>, Vinacur C<sup>1</sup>, Wikinski R<sup>2</sup>*

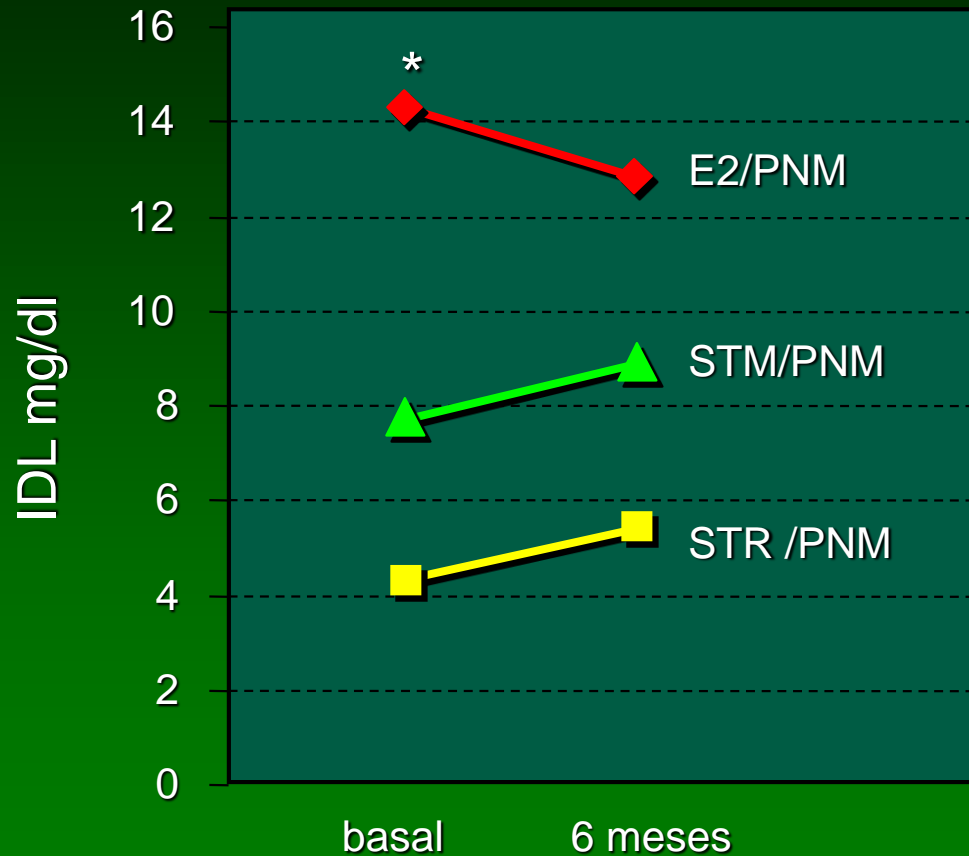
<sup>1</sup> Sección Climaterio, División Ginecología, Hospital Universitario

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica

Universidad de Buenos Aires

Argentina

# THR y lipoproteínas remanentes



\*  $p < 0.05$  vs RTS y MTS

# THM: administración oral vs transdérmica

## Efectos en el sistema CV

| Parámetro             | E <sub>2</sub> oral    | E <sub>2</sub> transdérmico |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| ✓ Riesgo de trombosis | ↑                      | ↑ pequeño                   |
| ✓ Hemostasia          | Efecto procoagulatorio | Efecto menor                |
| ✓ PCR                 | ↑                      | No efecto                   |
| ✓ Angiotensinógeno ⚡  | ↑                      | No efecto                   |
| ✓ HDL, TG, Apo A      | ↑                      | Reducción menor             |
| ✓ LDL, Apo B          | ↓                      | Reducción menor             |
| Aterosclerosis        | Prevención             | Prevención                  |
| Riesgo de IM          | Reducción              | Reducción                   |
| Vasodilatación        | ↑                      | ↑                           |
| Moléculas de adhesión | ↓                      | ↓                           |

Modificado de: H. Kuhl: Pharmacology of estrogens and progestins: Influence of different routes of administration, 2014

# Estradiol transdérmico y formulaciones orales en los principales marcadores de riesgo de enfermedades CV en estudios randomizados comparativos

|                            | E <sub>2</sub> / CEE oral | E <sub>2</sub> transdérmico |   |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---|
| Triglicéridos              | ↑                         | ↓                           | DeLignieres et al, 1986<br>Godsland, 2001                           |
| Tamaño de partícula de LDL | ↓                         | ↑                           | Moorjani et al, 1991<br>Wakatsuki et al, 2001                       |
| Frag 1+2 protrombina       | ↑                         | =                           | Scarabin et al, 1997<br>Vehkavaara et al, 2002                      |
| F. von Willebrand          | ↑                         | =                           | Rabbani et al, 2002   |
| PCR                        | ↑                         | = o ↓                       | Decensi et al, 2002<br>Vehkavaara et al, 2001<br>Modena et al, 2002 |

# Vías de administración de estrógenos y efecto sobre los lípidos

| Parámetro                        | E <sub>2</sub> Oral | E <sub>2</sub> TD | Referencia                           |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------|
| C-HDL, ApoA                      | ↑↑                  | ↑                 | Siseles et al 2012, Vehkavaara 2010  |
| C-LDL, Apo B                     | ↓↓                  | ↓                 | Godsland et al, 2011                 |
| TG                               | ↑↑                  | ↓                 | Walsh et al 2004, Siseles et al 2012 |
| Partículas LDL pequeñas y densas | ↑↑                  | ↓                 | Wakatsuki 2012                       |

# Rol de la medicina personalizada para identificar las candidatas apropiadas para la THM

- Recientes hallazgos indican que hay caracteres biológicos o clínicos que pueden modificar la respuesta a la THM y que algunas ♀ son candidatas más apropiadas que otras a presentarlas.
- Las evidencias sugieren la necesidad de personalizar la óptima dosis, la formulación y la vía de administración.
- *¿Cuáles son las diferencias que existen entre las distintas vías de administración de la THM en relación al perfil lipoproteico y el sistema cardiovascular?*
- *¿Cuáles son los efectos de la THM iniciada tempranamente sobre el perfil lipoproteico y la enfermedad cardiovascular?*



Muchas gracias !

*[nsiseles@fibertel.com.ar](mailto:nsiseles@fibertel.com.ar)*





Muchas gracias !

*nsiseles@fibertel.com.ar*



El Palmar - Entre Ríos - Argentina